

· 论 著 ·

丹红注射液对急性心肌梗死直接经皮冠状动脉介入术后缺血心肌的保护作用

许新民¹, 崔海明², 杨 靖², 桂艳萍², 王家美², 任雨笙²

[摘要] **目的** 观察并比较丹红注射液对经皮冠状动脉直接介入术(percutaneous coronary intervention, PCI)治疗急性心肌梗死患者的效果、安全性和机制。**方法** 诊断符合的急性心肌梗死 PCI 术后患者随机分为丹红注射液治疗组(丹红组)和对照组, 持续治疗 14 d。治疗前后分别测定两组患者血清心肌坏死标志物[肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、肌钙蛋白 T(cTnT)]、血清脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)、内皮素-1(endothelin-1, ET-1)浓度, 心脏彩超测定左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、心肌的纵向应变(longitudinal strain, LS)和径向应变(radial strain, RS), 记录一般临床资料、症状、心电图变化、住院期间死亡率和药物不良反应。**结果** ①共入选 71 例患者, 丹红组 36 例, 对照组 35 例, 两组间基线资料差异无统计学意义。②两组术后 3 d 血清心肌坏死标志物(CK、CK-MB、cTnT)峰值及治疗 14 d 后 BNP、ET-1 比较, 丹红组均低于对照组($P < 0.05$)。治疗后 LVEF、LS、RS、ST 段的回落(ST-segment resolution, STR) $\geq 70\%$ 的比例, 丹红组均优于对照组($P < 0.05$)。丹红组梗死后心绞痛发生率低于对照组($P < 0.05$)。但住院期间死亡率两组间无显著性差异。③丹红组有 3 例出现轻微不良反应, 均可耐受, 无严重不良反应。**结论** 丹红注射液能够改善急性心肌梗死 PCI 术后冠脉微循环、减少梗死心肌、保留左室收缩功能、减少梗死后心绞痛发作。这些作用可能与 ET-1 水平降低有关。

[关键词] 丹红注射液; 急性心肌梗死; 直接经皮冠状动脉介入术; 心肌缺血

[中图分类号] R542.22 **[文献标志码]** A doi:10.3969/j.issn.1672-271X.2015.05.001

Protective effect of Danhong injection on the ischemic myocardium after percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction

XU Xin-min¹, CUI Hai-ming², YANG Jing², GUI Yan-ping², WANG Jia-mei², REN Yu-sheng². 1. The Outpatient Department, Garrison Command of Shanghai, Shanghai 200042, China; 2. Department of Cardiology, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

[Abstract] **Objective** To observe and compare the effect, safety and mechanism of Danhong injection (DI) therapeutics in the patients with acute myocardial infarction (AMI) after percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** Eligible patients were randomly divided into DI group and control group. All patients received standard treatment and DI group received DI additionally. Serum myocardial biomarkers, brain natriuretic peptide (BNP), endothelin-1 (ET-1), and left ventricular ejection fraction (LVEF), radial strain (LS), radial strain (RS) were measured. General clinical data, symptoms, ECG changes, hospitalization mortality and adverse drug reaction were recorded. **Results** Seventy-one patients were enrolled to DI group ($n = 36$) and control group ($n = 35$). There was no difference between the two groups at baseline. Peak serum CK, CK-MB and cTnT, BNP, ET-1 were lower in DI group ($P < 0.05$). LVEF, LS, RS and ratio of ST-segment resolution ($\geq 70\%$) in DI group were better than control group ($P < 0.05$). Incidence of postinfarction angina were lower in DI group ($P < 0.05$). Adverse reactions of DI were observed rarely and tolerated. **Conclusion** In addition to guideline-recommended therapies in AMI patients after PCI, DI may improve coronary microcirculation, reduce myocardial infarction size, reserve LVEF and reduce angina pectoris. The beneficial effects could be related to the lower level of endothelin-1.

[Key words] Danhong injection; acute myocardial infarction; percutaneous coronary intervention; myocardial ischemia

急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)是心血管疾病中最危重的事件, 直接经皮冠状

动脉介入术(percutaneous coronary intervention, PCI)是目前各治疗指南推荐的主要治疗方法。PCI 可以使闭塞血管恢复血流, 降低 AMI 死亡率。但在 PCI 过程中, 一些破裂的斑块和血栓脱落可随血流至远端微小血管, 导致冠脉无复流或者慢血流, 从而造成冠脉灌注不足, 局部心肌缺血, 患者再次出现胸闷胸痛等症状^[1]。除了抗凝、抗血小板及他汀类药物

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目(81403258)

作者单位: 1. 200402 上海, 上海警备区门诊部; 2. 200003 上海, 第二军医大学长征医院心血管内科

通讯作者: 崔海明, E-mail: cuihaiming@gmail.com

治疗以外, 现也广泛采用活血化瘀等中成药治疗^[2-3]。丹红注射液是活血化瘀方的代表药物, 由丹参和红花两种药效成分组成, 其对急性心肌梗死 PCI 术后缺血心肌的疗效尚不完全清楚。本研究采取前瞻性、随机对照研究的方法, 通过观察急性心肌梗死 PCI 术后患者的症状、心电图、心肌坏死标志物 [肌酸激酶 (CK)、肌酸激酶同工酶 (CK-MB)、肌钙蛋白 T (cTnT)]、脑钠肽 (brain natriuretic peptide, BNP)、内皮素-1 (endothelin-1, ET-1)、左室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF) 等指标的变化, 并借助二维超声斑点追踪成像技术 (speckle tracking imaging, STI), 探讨丹红注射液治疗急性心肌梗死 PCI 术后患者的效果、安全性及可能的机制。

1 对象与方法

1.1 研究对象 2012 年 10 月 - 2014 年 3 月我院心内科收治的 AMI 行急诊 PCI 术的患者, 诊断参照中华医学会心血管病学分会于 2010 年发布的《急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南》, 即“心肌梗死全球统一定义”的 I 型。

1.1.1 纳入标准: ①冠脉造影证实梗死相关动脉 (infarction related artery, IRA) 残余狭窄小于 50%, 无血管夹层、痉挛。②造影证实冠状动脉存在前向血流障碍, 包括心肌梗死溶栓治疗临床试验 (thrombolysis in myocardial infarction, TIMI) 血流 ≤ 2 级或 TIMI 血流达到 3 级但 TIMI 心肌灌注分级 (TIMI myocardial perfusion grade, TMPG) ≤ 2 级。

1.1.2 排除标准: 晚期恶性肿瘤, 严重肝肾功能不全, 严重感染, 伴有严重并发症如心源性休克、机械并发症、出血倾向等。根据纳入标准和排除标准, 共入组 71 例 (男 49 例, 女 22 例), 年龄 46 ~ 81 (64 \pm 12) 岁。患者签署知情同意书后, 根据随机数字表法分为丹红注射液治疗组 (丹红组) 36 例和对照组 35 例。

1.2 治疗方法 所有患者均在 AMI 发生后即刻至 12 h 内进行选择性冠状动脉造影 (CAG) 及 PCI 治疗。术前签署手术知情同意书, 服用负荷剂量双联抗血小板 (阿司匹林、氯吡格雷) 及他汀类药物。

1.2.1 冠脉造影和 PCI 方法 由桡动脉或股动脉途径, 以 Judkins 法行冠状动脉造影以确定 IRA, 根据病变情况采取血栓抽吸、经皮冠状动脉腔内血管成形术 (PTCA) 或冠状动脉内支架置入术。

1.2.2 辅助治疗 包括卧床休息、吸氧、心电监护、控制血压及血糖等。药物治疗包括双联抗血小板、他汀类药物、 β 受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制

剂 (ACEI) 或血管紧张素 II 受体拮抗剂 (ARB) 以及吗啡、硝酸酯类等, 特殊治疗包括主动脉内球囊反搏 (IABP)、起搏器保护、呼吸机支持等。

1.2.3 干预措施 对照组接受指南推荐的标准治疗。丹红组在标准治疗的基础上接受丹红注射液治疗。用法为丹红注射液 (山东丹红制药有限公司, 国药准字 Z20026866) 40 mL 加入 0.9% 氯化钠注射液或 5% 葡萄糖注射液 250 mL 中, 静脉滴注, 每天 1 次, 共治疗 14 d。

1.3 观察指标

1.3.1 基线资料 包括入选患者的年龄、性别、心率、收缩压、舒张压、术前 Killip 分级、高血压病史、糖尿病史、脑梗史、病变血管及位置、门-球囊时间、ST 段抬高水平, 基线心肌坏死标志物 (CK、CK-MB、cTnT)、BNP、ET-1、LVEF, 以及 STI 测量梗死心肌的纵向应变 (longitudinal strain, LS) 和径向应变 (radial strain, RS) 水平。

1.3.2 疗效指标 包括术后 3 d 心肌坏死标志物峰值水平, 2 周后心电图 ST 段的回落 (ST-segment resolution, STR) $\geq 70\%$ 的比例、BNP、ET-1、LVEF、LS、RS 的变化; 梗死后心绞痛发生率, 住院期间死亡率。

1.3.3 安全性指标 有无心悸、头晕、头痛、面部潮红等药物不良反应。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 18.0 软件进行。计量资料采用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用 t 检验; 计数资料采用频数和百分率表示, 组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料 两组患者的年龄、性别、心率、收缩压、舒张压、术前 Killip 分级、高血压病史、糖尿病史、脑梗史、病变血管及位置、门-球囊时间、ST 段抬高水平、心肌坏死标志物 (CK、CK-MB、cTnT)、BNP、ET-1、LVEF、RS、LS 等差异均无统计学意义 ($P > 0.05$, 表 1)。

2.2 治疗效果 术后 3 d 血清心肌坏死标志物 (CK、CK-MB、cTnT) 峰值比较, 丹红组均低于对照组 ($P < 0.05$)。2 周后 STR $\geq 70\%$ 的比例、BNP、ET-1 比较, 丹红组均优于对照组 ($P < 0.05$)。心脏彩超显示丹红组 LVEF 高于对照组, 应用 STI 测量梗死区域 LS、RS 的变化, 可见丹红组优于对照组 ($P < 0.05$)。丹红组梗死后心绞痛发生率低于对照组 ($P < 0.05$)。但住院期间死亡率两组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

表 1 两组一般临床资料比较

项目	对照组 (n = 35)	丹红组 (n = 36)
年龄 (岁)	63 ± 11	65 ± 13
男性 [n (%)]	23 (65.7)	26 (72.2)
心率 (次/min)	77 ± 22	75 ± 17
收缩压 (mmHg)	123 ± 21	121 ± 19
舒张压 (mmHg)	76 ± 12	78 ± 13
Killip 分级 >I [n (%)]	6 (17.1)	8 (22.2)
糖尿病 [n (%)]	10 (28.6)	9 (32.4)
高血压 [n (%)]	26 (74.3)	25 (69.4)
脑梗死 [n (%)]	4 (11.4)	3 (8.3)
前壁心梗 [n (%)]	16 (45.8)	17 (47.2)
下壁心梗 [n (%)]	13 (37.1)	15 (41.7)
侧壁心梗 [n (%)]	6 (17.1)	4 (11.1)
门-球囊时间	113 ± 44	107 ± 31
ST 段抬高 (mm)	6.8 ± 3.2	7.3 ± 2.7
CK (U/L)	661.2 ± 108.6	653.4 ± 123.4
CK-MB (U/L)	57.4 ± 12.6	60.8 ± 13.2
cTnT (ng/L)	7.9 ± 2.9	8.1 ± 3.0
BNP (pg/mL)	146.7 ± 38.7	133.5 ± 41.5
ET-1 (pg/mL)	145.6 ± 38.2	151.3 ± 41.7
LVEF	0.33 ± 0.04	0.37 ± 0.04
RS	23.78 ± 5.95	24.07 ± 6.17
LS	-13.85 ± 3.93	-14.24 ± 4.21

表 2 两组治疗后观察指标对比

指标	对照组 (n = 35)	丹红组 (n = 36)
CK 峰值 (U/L)	2373.1 ± 826.4	1566.2 ± 779.3 *
CK-MB 峰值 (U/L)	133.3 ± 51.5	85.9 ± 53.6 *
cTnT 峰值 (ng/L)	21.4 ± 7.9	15.4 ± 8.1 *
STR ≥ 70% [n (%)]	18 (51.4)	28 (77.8) *
BNP (pg/mL)	579.6 ± 314.7	335.6 ± 288.1 *
ET-1	133.6 ± 27.1	95.2 ± 31.9 *
LVEF	0.45 ± 0.11	0.54 ± 0.09 *
LS	-15.45 ± 4.17	-17.89 ± 4.08 *
RS	26.76 ± 5.76	29.84 ± 6.57 *
心绞痛 [n (%)]	15 (42.9)	7 (19.4) *
死亡 [n (%)]	3 (8.6)	2 (5.6)

注:与对照组比较, *P < 0.05

2.3 安全性 丹红组有 1 例出现轻微头痛,2 例出现面部潮红,均可耐受且为一过性,未停药。无严重不良反应。

3 讨论

急性心肌梗死是临床紧急危重的疾病,其近期和远期死亡率均较高,目前主要采取抗凝、抗血小板和再灌注等治疗,以尽早恢复心肌灌注,挽救缺血心肌,减小梗死面积。再灌注治疗可以恢复大血管血

流,但局部心肌仍然可能出现灌注不良,从而引起心绞痛甚至梗死延展,这与再灌注损伤、微小血管的栓塞、痉挛、水肿、内皮损伤及炎症激活和氧化应激密切相关。在改善远端微循环血供方面除了标准的双联抗血小板、抗凝、他汀类药物治疗外,主要采用糖蛋白 II b/ III a 受体拮抗剂、血管扩张剂等^[4-5],但目前尚无较一致的标准。中医药治疗具有多靶点的特点,能够作用于疾病发生的不同环节,不同阶段,多重功效相结合。根据中医理论,急性心肌梗死属于“真心痛”、“厥心痛”的症候,其病因病机为气血瘀滞、胸阳痹阻,治疗上以活血化瘀、通脉止痛为主。

丹红注射液是经典的活血化瘀方,由丹参和红花两种药效成分组成,丹参有效成分主要为脂溶性丹参酮类和水溶性苯酚酸类等,红花有效成分主要是羟基红花黄色素 A 等。根据中药的性味归经,丹参味苦性微寒为主药,红花味辛性温为辅药。两药相辅祛瘀生新,除邪而不伤正;从中药的升降浮沉看,丹参主沉降,红花主升浮,二药同用,一升一降,内外通和,行气活血之功尤为显著。现代药理研究表明,丹红注射液具有改善微循环、多途径抗凝溶栓、保护和促进血管内皮生长、稳定动脉粥样硬化等作用,广泛用于各类缺血性疾病的治疗^[6]。Liu 等^[7]采用超高效液相色谱-串联质谱法检测大鼠血清,与维生素 C 对比,丹红注射液具有显著的抗氧化和清除自由基等作用。Ma 等^[8]研究丹红注射液结合缺血后处理 (PAD) 对小型猪心肌缺血再灌注损伤的作用,结果显示丹红注射液结合缺血后处理组心肌梗死面积最小,与对照组比较,PAD 心肌纤维排列更有序,炎性细胞的浸润减少和线粒体的完整性更高。临床也已证实丹红注射液对冠心病心绞痛有较好的治疗效果^[9-10],但应用于急性心肌梗死 PCI 术后患者较少。

传统超声心动图在评价梗死心肌功能恢复方面主要依赖于肉眼观察梗死心肌局部的收缩舒张情况,受主观影响较大,且无法量化。LVEF 反应的是左心室整体收缩功能,不能准确地反映梗死心肌局部的恢复情况。组织多普勒显像可以反应局部心肌的收缩情况,但无法区别是否由周围心肌牵拉造成收缩运动的情况。而斑点追踪技术可以定量测量局部心肌的轴向、径向和圆周运动,从而迅速得出相应的应变值,从多方面评价局部心肌的收缩功能,已被多个研究证实是评价梗死心肌功能的有效方法^[11-12]。本研究结果显示,丹红组梗死局部心肌功能恢复优于对照组。我们发现即使是超声显示无室壁运动异常,梗死局部心肌 RS 仍低于正常心肌,

这也从侧面反映了 STI 评价梗死心肌的独特优势,与以往的研究结论一致。

本研究针对急性心肌梗死 PCI 术后患者,探讨丹红注射液改善局部微循环、减少心肌缺血坏死的作用和机制。结果表明,术后 3 d 血清心肌坏死标志物峰值、STR $\geq 70\%$ 的比例、BNP、ET-1 以及梗死后心绞痛发生率比较,丹红组各项数据显著低于对照组($P < 0.05$)。ET-1 是血管内皮细胞合成并分泌的多肽,具有强烈缩血管活性的作用。ET-1 的活化和水平升高,可以产生促凝和促炎效应,导致血管内皮损伤、血小板聚集和血栓形成,与直接 PCI 术后无复流的发生密切相关。研究认为 ET-1 是 PCI 术后无复流的独立预测因子^[13]。本研究结果显示,使用丹红注射液 2 周,丹红组 ET-1 水平明显低于对照组,这可能是丹红注射液改善局部微循环、减少心肌缺血的部分原因,但丹红注射液影响 ET-1 合成与释放的机制目前尚未完全清楚,有研究认为在肥大细胞中硫化氢(H_2S)可以通过磷脂酰肌醇-3 激酶-蛋白质丝氨酸/苏氨酸激酶-内皮型一氧化氮合酶(PI3K/Akt/eNOS)信号转导通路抑制 ET-1 的功能^[14],这为进一步明确其机制提供了思路。

综上所述,本文在国内外指南推荐的标准治疗的基础上,加用丹红注射液治疗急性心肌梗死 PCI 术后患者。结果显示,丹红注射液能够进一步改善微循环、减少梗死心肌、保留左室收缩功能、减少梗死后心绞痛发作,这些作用可能与降低 ET-1 水平有关。在使用过程中,丹红注射液无明显毒副作用,患者耐受性佳。因此,丹红注射液可作为治疗急性心肌梗死 PCI 术后患者的治疗选择。

【参考文献】

[1] Brosh D, Assail AR, Mager A, et al. Effect of no-reflow during primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction on six-month mortality[J]. Am J Cardiol, 2007, 99(4): 442-445.

- [2] 陈金钟. 丹参对心肌梗死的缺血损伤保护作用研究进展[J]. 东南国防医药, 2008, 10(1): 35-37.
- [3] 肖勇, 曹登瑞. 丹红对急性冠脉综合征患者介入治疗术后血管内皮功能的影响[J]. 西部医学, 2010, 22(7): 1214-1215.
- [4] Akpek M, Sahin O, Sarli B, et al. Acute effects of intracoronary tirofiban on no-reflow phenomena in patients with ST-segment elevated myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention[J]. Angiology, 2015, 66(6): 560-567.
- [5] Su Q, Nyi TS, Li L. Adenosine and verapamil for no-reflow during primary percutaneous coronary intervention in people with acute myocardial infarction[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2015, 5: CD009503.
- [6] 王硕, 何俗非, 翟静波, 等. 丹红注射液药理作用及临床应用研究进展[J]. 中国中医药信息杂志, 2014, 21(3): 128-131.
- [7] Liu HT, Wang YF, Olaleye O, et al. Characterization of in vivo antioxidant constituents and dual-standard quality assessment of Danhong injection[J]. Biomed Chromatogr, 2013, 27(5): 655-663.
- [8] Ma XJ, Yin SJ, Jin JC, et al. Synergistic protection of Danhong injection and ischemic postconditioning on myocardial reperfusion injury in minipigs[J]. Chin J Integr Med, 2010, 16(6): 531-536.
- [9] 邓琼梅. 丹红治疗冠心病稳定性心绞痛疗效观察[J]. 中国医药指南, 2011, 9(23): 142-143.
- [10] 杨劲松, 杨海松. 丹红注射液治疗冠心病不稳定型心绞痛疗效观察[J]. 中国实用医药, 2012, 7(34): 136-137.
- [11] Edvardsen T, Skulstad H, Aakhus S, et al. Regional myocardial systolic function during acute myocardial ischemia assessed by strain Doppler echocardiography[J]. J Am Coll Cardiol, 2001, 37(3): 726-730.
- [12] Kukulski T, Jamal F, Herbots L, et al. Identification of acutely ischemic myocardium using ultrasonic strain measurements. A clinical study in patients undergoing coronary angioplasty[J]. J Am Coll Cardiol, 2003, 41(5): 810-819.
- [13] Niccoli G, Fracassi F, Cosentino N, et al. No-reflow reversibility: a study based on serial assessment of multiple biomarkers[J]. J Cardiovasc Trans Res, 2013, 6(5): 798-807.
- [14] 王雅婧, 张学志, 刁力, 等. PI3K/Akt/eNOS 信号通路在硫化氢抑制 ET-1 诱导的心肌肥大中的作用[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2014, 6(5): 551-557.

(收稿日期: 2015-06-07; 修回日期: 2015-06-16)

(本文编辑: 齐名; 英文编辑: 王建东)